

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

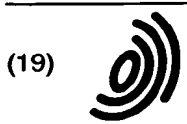
Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



Eur päisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 0 872 234 A2**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
21.10.1998 Patentblatt 1998/43

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 9/70**

(21) Anmeldenummer: **98106347.2**

(22) Anmeldetag: **07.04.1998**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(71) Anmelder: **Röhm GmbH
64293 Darmstadt (DE)**

(30) Priorität: **16.04.1997 DE 19715794**

(72) Erfinder:
• **Lehmann, Klaus, Dr.
64380 Rossdorf (DE)**
• **Petereit, Hans-Ulrich
64291 Darmstadt (DE)**

(54) **Laminare Arzneiform**

(57) Die Erfindung betrifft eine Laminare Arzneiform mit kontrollierter Wirkstoffabgabe, bestehend aus gerollten oder gefalteten Schichten aus einer Polymerfolie (1), die einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält, dadurch gekennzeichnet, daß die äußere, den Verdauungssäften zugängliche Oberfläche der wirkstoffhaltigen Polymerfolie im gerollten oder gefalteten Zustand höchstens 25 % ihrer gesamten Oberfläche beträgt und die gerollten oder gefalteten Schichten so aneinander haften, daß die laminare Arzneiform im Freigabetest nach USP 23, Methode A, Apparatus 2 bei 37 °C und 50 Upm in künstlichem Magensaft ihre gerollte oder gefaltete Form über mindestens eine Stunde beibehält und mindestens 30 % des enthaltenen Wirkstoffs im gerollten oder gefalteten Zustand freigesetzt werden.

EP 0 872 234 A2

Beschreibung

Die Erfindung betrifft laminare Arzneiformen aus gerollten oder gefalteten wirkstoffhaltigen Polymerfolien.

Stand der Technik

Das Einrollen von wirkstoffhaltigen Polymerfilmen bzw. -folien zu Arzneiformen ist bekannt. EP 0 209 212, EP 0 086 997 und EP 0 122 574 beschreiben die Einbettung von Wirkstoffen in Polymerfilmen zur retardierten Freisetzung, doch werden diese Filme einzeln oder in zerkleinerter Form in Kapseln oder durch Verpressen zu Tabletten verarbeitet. Die Retardierung wird im wesentlichen durch die Art des Films und die Größe seiner Oberfläche bestimmt. Beim Beginn der Wirkstoffabgabe steht hier alsbald die gesamte Filmoberfläche im Kontakt mit der Verdauungsflüssigkeit und damit zur Wirkstofffreisetzung zur Verfügung.

EP-A 010 987 beschreibt das Aufrollen eines wirkstoffhaltigen Films zur Applikation von veterinärmedizinischen Medikamenten bei Wiederkäuern, wobei sich die primäre Form nach Applikation entrollen und zu einer vergrößerten sekundären Form aufweiten soll. Der Zweck der Volumenvergrößerung ist der, daß die Arzneiform dadurch längere Zeit im Rumen verbleibt. Die Wirkstoffabgabe erfolgt dann auch hier aus der allseitig den Verdauungssäften zugänglichen, gesamten Filmoberfläche. In ähnlicher Weise soll ein Laminat wirken, das nach EP-A 363 187 mit einem druckempfindlichen Kleber hergestellt wird. Dies ist auch beschrieben in EP-A 350 188.

Es ist auch vorgeschlagen worden, aufgerollte, wirkstoffhaltige Filme in Körperhöhlen einzubringen EP-A 447 719 und zwar zur Therapie von Mittelohrinfektionen oder nach JP-Abstract 82-90967 (Derwent) intravaginal zur Verabreichung spermizider Mittel als Kontrazeptivum. In diesen Fällen ist nur eine örtliche Wirkstoffabgabe beabsichtigt, wobei man auch hier davon ausgehen kann, daß die Filmrolle alsbald durch Feuchtigkeitsaufnahme expandiert und der Wirkstoff aus dem gelockerten Filmverband abgegeben wird.

Eine im Magen aufschwimmende Arzneiform ist in EP-A 326 816 beschrieben. Hierbei werden mit Wirkstoff angereicherte Polymerfilme zu verschiedenen Formen verarbeitet, die jedoch durch Mitverwendung poröser Materialien oder einen Einschluß von Luft eine längere Verweilszeit im Magen haben sollen. Offenbar in Fortentwicklung dieser Idee sind in DE 4419818 auch gerollte Filme erwähnt, die durch Entfaltung im Magen längere Zeit verbleiben und der Pyloruspassage wegen ihrer Größe von mehr als 5 cm² nur schwer zugänglich sein sollen. Hier wird ebenfalls nach Entfaltung bzw. Aufweitung auch die gesamte Oberfläche des Films für die Wirkstoffabgabe zugänglich.

Aufgabe und Lösung

Als Aufgabe der vorliegenden Erfindung wird die Bereitstellung einer Alternative zu herkömmlichen Arzneiformen, bestehend aus wirkstoffhaltigem Kern und Filmhülle oder schwammartiger Matrixstruktur, gesehen.

Die Aufgabe wurde gelöst durch eine laminare Arzneiform mit kontrollierter Wirkstoffabgabe, bestehend aus gerollten oder gefalteten Schichten einer Polymerfolie (1, siehe Figur 1 - 3), die einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält,

dadurch gekennzeichnet, daß

die äußere, den Verdauungssäften zugängliche Oberfläche der wirkstoffhaltigen Polymerfolie im gerollten oder gefalteten Zustand höchstens 25 % ihrer gesamten Oberfläche beträgt und die gerollten oder gefalteten Schichten so aneinander haften, daß die laminare Arzneiform im Freigabetest nach USP 23, Methode A, Apparat 2 bei 37 °C und 50 Upm in künstlichem Magensaft ihre gerollte oder gefaltete Form über mindestens eine Stunde beibehält und mindestens 30 % des enthaltenen Wirkstoffs im gerollten oder gefalteten Zustand freigesetzt werden.

Das Prinzip der Erfindung liegt darin, daß durch den laminaren Aufbau der Arzneiform eine sehr gleichmäßige Struktur entsteht, wobei nur eine geringe Oberfläche der wirkstoffhaltigen Polymerfolie Kontakt zu den Verdauungsflüssigkeiten hat. Der laminare Aufbau bedingt, daß die Wirkstoffdiffusion in die Verdauungsflüssigkeit im wesentlichen nur an den Schnittkanten und in den Schichten und aus ihnen heraus über einen längeren Diffusionsweg erfolgt, während zwischen den Schichten keine oder nur eine geringe Diffusion stattfindet. Die Wirkstoffdiffusion folgt daher dem laminaren Aufbau, wodurch es möglich ist, in vielfältiger Weise, eine verzögerte, kontrollierte Wirkstofffreisetzung einzustellen.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird die wirkstoffhaltige Polymerfolie vor dem Einrollen oder Falten noch mit einer oder zwei weiteren Schichten versehen. Die weitere Schicht kann dabei als Zwischenschicht ((3) s. Fig. 3) die Funktion ausüben, die Diffusion zwischen den wirkstoffhaltigen Schichten zu reduzieren oder zu verhindern und so zur Steuerung einer kontrollierten Wirkstoffabgabe beitragen. Auch kann eine weitere Schicht zusätzlich eine Klebefunktion ((2) s. Fig. 3) ausüben, die zum Zusammenhalt der laminaren Arzneiform in Gegenwart der Verdauungsflüssigkeiten über einen längeren Zeitraum beiträgt, wenn die Polymerfilme unter den Bedingungen des Zusammenrollens oder -faltens nicht genügend aneinander haften.

Eine weitere erfinderische Ausgestaltung besteht darin, die laminare Arzneiform mit einer Banderole zu versehen, die einerseits zum Zusammenhalt der laminaren Arzneiform beiträgt und andererseits die Diffusion von Wirkstoff aus der zu äußerst liegenden

Polymerfolienschicht weitgehend unterbindet.

Gegenüber konventionellen Arzneiformen mit wirkstoffhaltigen Kern und einer die Wirkstofffreisetzung steuernden Filmhülle ergibt sich der Vorteil des einfacheren sehr gleichmäßigen Aufbaus und der einfacheren Herstellbarkeit, nach den in den letzten Jahren sehr weit entwickelten rationellen Verfahren der Film- bzw. Folienherstellung durch Beschichten, Extrudieren, "Hot-Melt"-Verfahren, wie sie bei der Herstellung von transdermalen Arzneiformen in steigendem Maße angewendet werden. Auf einen Kern kann völlig verzichtet werden. Ebenso sind aufwendige und kritische Coating-Verfahren nicht vonnöten.

Die Erfindung wird durch die nachstehenden Figuren erläutert, ist aber nicht auf die dargestellten Ausführungsformen beschränkt.

Fig. 1:

Schematische Darstellung einer laminare Arzneiform aus einer gerollten wirkstoffhaltigen Polymerfolie (1).

Fig. 2:

Schematische Darstellung einer laminare Arzneiform aus einer gefalteten wirkstoffhaltigen Polymerfolie (1).

Fig. 3:

Schematische Darstellung einer gerollten laminaren Arzneiform mit einer wirkstoffhaltigen Polymerfolie (1), einer Klebeschicht (2) und einer Zwischenschicht (3).

Ausführung der Erfindung

Unter einer Polymerfolie im Sinne der Erfindung ist ein roll- oder faltbare Folie von geringer Dicke aus einem synthetischen, semisynthetischen oder natürlichen Polymer zu verstehen, d. h. aus einem Kunststoff oder einem chemisch modifiziertem Naturstoff, wie z. B. einem Celluloseether oder -ester oder auch aus z. B. Papier oder Protein (z. B. Casein, Gelatine oder Derivate). Die Folie kann auch aus einer Mischung verschiedener Polymere bestehen.

Die laminare Arzneiform soll ihre gerollte oder gefaltete Form in Gegenwart von Verdauungsflüssigkeit, Magen und/oder Darmsäften, über einem längeren Zeitraum beibehalten. Unter einem längeren Zeitraum ist zu verstehen, daß ein Entrollen oder Entfalten erst dann erfolgen soll, wenn die Hauptmenge des enthaltenen Wirkstoffs bereits im wesentlichen über die laminaren Schichten der äußeren Oberfläche freigesetzt wurde.

Diese Bedingung ist abhängig von der beabsichtigten therapeutischen Anwendung. Als grober Richtwert für den genannten längeren Zeitraum kann gelten, daß die Magenpassagezeit bei üblicher Nahrungsaufnahme von ca. 1 - 2 Stunden nicht unterschritten werden soll

und daß während des längeren Zeitraums in der die gerollte oder gefaltete Form beibehalten wird, mehr als 30 % des enthaltenen Wirkstoffs freigesetzt werden soll. Bevorzugt liegt der längere Zeitraum jedoch im Bereich von 3 - 6 Stunden oder darüber und die im wesentlichen "laminar" freigesetzte Menge des Wirkstoffs beträgt mindestens 50 %, insbesondere mindestens 60 %.

Diese in vivo-Bedingungen können als erfüllt gelten, wenn die laminare Arzneiform im in-vitro Freigabetest nach USP 23 (1994, S. 1795 ff), Methode A, Apparatus 2 ("Paddle", s. S. 1792) bei 37 °C und 50 Upm, in künstlichem Magensaft (0,1 M HCl), ihre gerollte oder gefaltete Form über mindestens eine Stunde, bevorzugt mindestens 2 Stunden, beibehält und mindestens 30 %, bevorzugt mindestens 50 %, besonders bevorzugt mindestens 60 %, des enthaltenen Wirkstoffs im gerollten oder gefalteten Zustand freigesetzt werden.

Auf keinen Fall soll sich die laminare Arzneiform bereits unmittelbar nach der Einnahme entrollen oder entfalten, da dann das Prinzip der verzögerten und kontrollierten Wirkstoffabgabe nicht ausreichend gegeben wäre (und dann auch mit einfachen Arzneiformen des Standes der Technik realisierbar wäre). Je nach therapeutischer Anwendung kann es gewünscht sein, daß zunächst die Freisetzung des Wirkstoffs über einen längeren Zeitraum im wesentlichen "laminar" erfolgt, daß dann aber die Restmenge des Wirkstoffs freigesetzt wird, indem sich die laminare Arzneiform entrollt oder auflöst.

Geeignete Polymere zum Aufbau der laminaren Arzneiform können ganz allgemein danach ausgewählt werden, daß sie in Folienform verfügbar sind oder hergestellt werden können und eine ausreichende Flexibilität haben, um beim Rollen oder Falten nicht zu brechen oder einzureißen. Natürlich muß das Polymermaterial für pharmazeutische Anwendungen geeignet sein und ein ausreichendes Aufnahmevermögen für den Wirkstoff besitzen. Als fertig verfügbare Folien sind z. B. Folien aus Papier oder Polyvinylacetat zu nennen. Eine Vielzahl weiterer Polymermaterialien sind als Feststoffe, z. B. als Granulat, oder im Form von Lösungen oder Dispersionen erhältlich, die sich durch Beschichten von Trägerfolien, Extrudieren oder "Hot-Melt"-Verfahren in Filme überführen lassen (siehe dazu z. B. EP-A 704 207, EP-A 704 208, EP-A 727 205 oder EP-A 704 205).

Vorzugsweise werden Polymermaterialien verwendet, die sich unter den Bedingungen des Verdauungstraktes zuletzt auflösen oder zerfallen. Hierzu kann man Polymere verwenden, die sich zum Überziehen von Arzneiformen bewährt haben. Dazu gehören magensaft-lösliche Poly(meth)acrylate, z. B. Copolymere aus 25 Gew.-% Methylmethacrylat, 25 Gew.-% Butylmethacrylat und 50 Gew.-% Dimethylaminoethylmethacrylat (Typ®EUDRAGIT E 100), die unterhalb pH 5 im Verdauungstrakt löslich und oberhalb pH 5 quellbar und per-

meabel sind. Weiterhin sind magensaftresistente, aber darmsaftlösliche Copolymere der Methacrylsäure, z. B. Copolymere aus 50 Gew.-% Ethylacrylat oder Methylmethacrylat und 50 Gew.-% Methacrylsäure ([®]EUDRAGIT L/S-Typen) zu nennen. Ebenso kommen auch quellbare Polymethacrylate auf Basis von Copolymeren, die 2-Trimethylammoniummethylmethacrylat in Frage. Hier sind Polymere aus z. B. 30 Gew.-% Ethylacrylat 5 oder 10 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethylmethacrylat und einem Restanteil von Methylmethacrylat zu nennen (EUDRAGIT[®] RS, EUDRAGIT[®] RL). Weiterhin geeignet sind Copolymere aus Methylacrylat, Methylmethacrylat und Methacrylsäure (siehe z. B. EP-A 704 207, EP-A 704 208).

Daneben sind auch Cellulosederivate mit ähnlichen Eigenschaften brauchbar wie Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Carboxymethylcellulose und ähnliche Verbindungen, die oberhalb pH 5 im Darmtrakt löslich sind. ebenso Polyvinylacetatphthalat. Die Filmschichten können jedoch auch wasserquellbare und wasserlösliche Polymere enthalten wie Cellulose, Celluloseäther (Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und ähnliche Derivate), wie auch Polyvinylalkohol und gemischte Polyvinylalkohol-, Polyvinylacetatverbindungen mit einer abgestuften Wasserquellbarkeit bzw. Wasserlöslichkeit. Geeignet sind auch Stärke (aufgeschlossene, spritzgußfähige Stärke), Gelatine, Kollagen, Casein und Derivate, die gegebenenfalls durch Zusätze von Weichmachern und Bindemitteln so zu formulieren sind, daß sie ausreichend stabile Filmschichten bilden.

Zur Bereitstellung der erfindungsgemäßen Arzneiform ist zunächst die Präparation einer wirkstoffhaltigen Polymerfolie erforderlich. Dies kann in an sich bekannter Weise vorgenommen werden. Die Polymere können z. B. in organischer Lösung oder in wäßriger Dispersion vorliegen. Der Wirkstoff kann dann direkt, ggf. mit weiteren Hilfsstoffen, wie z. B. Weichmachern, zugegeben werden. Die wirkstoffhaltige Suspension bzw. Lösung kann in einer dünnen Schicht verteilt werden und bildet nach dem Verdampfen des Lösungsmittels ein dünnen Film von z. B. 0,03 bis 1 mm Dicke, bevorzugt im Bereich von 0,1 bis 0,5 mm. Dabei sollen die Schichtdicken als Richtwert bei dünnen Polymerfilmen im Bereich unter ca. 0,15 mm möglichst um nicht mehr als +/- 25 % und bei dickeren Filmen um nicht mehr als um ca. +/- 10 % schwanken.

Wird als Polymerfolie Cellulose in Papierform verwendet, so kann das Papier z. B. mit einer wäßrigen Lösung des Wirkstoffs getränkt werden und der Wirkstoff im Papier durch Trocknen fixiert werden. Die Papier-Polymerfolie kann mit einer Klebeschicht versehen werden und im Prinzip in gleicher Weise wie z. B. eine Polymerfolie aus einem Poly(meth)acrylat durch Falten oder Rollen in die laminare Arzneiform überführt werden.

Alternativ kann der wirkstoffhaltige Polymerfilm auch lösungsmittelfrei aus einer Polymerschmelze in

sogenannten "Hot-Melt"-Verfahren erhalten werden, indem das Polymer, das ggf. noch Fließverbesserer, z. B. Wachse, Cetylalkohol etc. enthält, bei einer Temperatur oberhalb seiner Glasatemperatur verflüssigt wird und als dünner Film ausgebreitet oder extrudiert wird (siehe dazu z. B. EP-A 727 205, EP-A 704 205).

Der wirkstoffhaltige Film kann im einfachsten Fall direkt zu einer laminaren Arzneiform gerollt oder gefaltet werden. Dies setzt voraus, daß der wirkstoffhaltige Polymerfilm eine ausreichende Haftung zu sich selbst aufweist, so daß es in Gegenwart der Verdauungsfüssigkeiten nicht zu einem vorzeitigen Entfalten oder Entrollen kommt. Ein geeignetes Polymer ist hierfür ist z. B. ein Copolymerisat aus Ethylacrylat und Methylmethacrylat im Verhältnis 2 : 1 (EUDRAGIT[®] NE).

Bei dieser einfachsten Form der laminaren Arzneiform ist zu berücksichtigen, daß die Diffusion des Wirkstoffs zwar im wesentlichen laminar, also entlang der inneren Schichten erfolgt, daß aber auch eine direkte Diffusion über die Oberfläche der äußersten Schicht der letzten Windung erfolgt und auch immer ein gewisser Anteil des Wirkstoffs im Innern von Schicht zu Schicht diffundiert. Dieser manchmal unerwünschte Effekt ist natürlich abhängig von der Anzahl der Schichten und deren Packungsdichte, dem verwendeten Polymer und dem eingesetzten Wirkstoff. In vielen Fällen wird dieser Effekt jedoch vernachlässigbar gering oder unerheblich sein.

Will man die Diffusion über die äußerste an der Oberfläche liegende Schicht oder die Diffusion zwischen den wirkstoffhaltigen Schichten reduzieren, so können auf die wirkstoffhaltige Polymerfolie noch ein- oder zweiseitig eine bzw. zwei weitere Schichten aufgebracht werden. Die können die Funktion einer Zwischen- oder Trennschicht für die wirkstoffhaltigen Schichten ausüben oder auch die Funktion einer Klebeschicht haben, die den Zusammenhalt der laminaren Arzneiform über längere Zeit in Gegenwart der Verdauungsfüssigkeit bewirkt oder unterstützt.

Bei der Herstellung der laminaren Arzneiform wird der wirkstoffhaltige Polymerfilm in der Regel zunächst über seine gesamte Herstellungsbreite gefaltet oder gerollt. Dies soll so geschehen, daß die Schichten einen innigen Kontakt zueinander erhalten, also z. B. unter leichten Druck. Danach wird die erhaltene Rolle oder der Faltenstapel, die einen Durchmesser bzw. eine Höhe von z. B. ca. 0,5 bis 5 cm, günstigerweise von ca. 2 - 4 cm, ausweisen kann, in viele scheibenartige Einzelportionen geschnitten. Die Breite der fertigen laminaren Arzneiformen kann z. B. im Bereich von 0,5 - 2 cm liegen und bestimmt dann durch das Flächenverhältnis der Schnittkanten zur inneren Filmoberfläche in erheblichem Maße die Wirkstoffabgabegeschwindigkeit.

Um die gewünschte Freigabe-Geschwindigkeit zu ermöglichen, ist es erforderlich, daß die äußere, den Verdauungssäften zugängliche Oberfläche der wirkstoffhaltigen Polymerfolie im gerollten oder gefalteten Zustand höchstens 25 %, vorzugsweise höchstens 5 %, der wirkstoffhaltigen Polymerfläche ausgesetzt ist.

der Oberfläche der Polymerfolie beträgt. Die Reduktion der Oberfläche ergibt sich durch das Verhältnis von Schichtdicke der Polymerfolie zur Zahl ihrer Wicklungen bzw. Faltungen und deren Größe (Durchmesser der Rolle bzw. Höhe des gefalteten Stapels). Die gerollten oder gefalteten Schichten müssen so aneinander haften, daß die laminare Arzneiform in Gegenwart von Verdauungsflüssigkeiten ihre gerollte oder gefaltete Form über einen längeren Zeitraum beibehält, so daß Wirkstoff im wesentlichen nur "laminar" über die äußere Oberfläche der Schnittkanten freigesetzt wird.

Ist die Haftung des Laminats in sich nicht ausreichend oder soll es ohne eine Klebeschicht einfach zusätzlich stabilisiert werden, kann die Rolle bzw. der Faltenstapel auch durch eine außen umlaufende und fest sitzende Banderole gesichert werden. Als Material hierfür kann z. B. ein Methacrylat-Copolymer oder ein mit einer Klebeschicht versehener Filmstreifen verwendet werden.

In einer weiteren erfinderischen Ausgestaltung kann der wirkstoffhaltige Polymerfilm noch vor dem Falten oder Rollen mit einer oder auch mehreren zusätzlichen Schichten versehen werden. Diese können die Funktion einer Klebeschicht und/oder einer Schicht zur Regulierung der Wirkstoffabgabe erfüllen. Auch kann die weitere Schicht ggf. dazu verwendet werden, um einen späteren Zerfall der laminaren Arzneiform zu steuern.

Eine weitere Schicht kann als Zwischenschicht den Austritt von Wirkstoff aus der wirkstoffhaltigen Schicht verzögern, bzw. regulieren. Ist sie z. B. stark hydrophob, so ist das Eindringen und Durchdringen von gelöstem hydrophilem Wirkstoff erschwert. Ist sie hydrophil, in Wasser quellbar oder sogar wasserlöslich, so wird die Wirkstoffabgabe beschleunigt bis hin zu einem Zerfall bzw. einer Auflösung der Arzneiform insgesamt. Geeignete Zwischenschichten können auch aus vorgefertigten Folien, aus z. B. Celluloseacetat, Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol oder Polyethylen bestehen, auf die dann die wirkstoffhaltige Polymer-schicht aufgebracht wird.

Eine weitere Schicht kann z. B. eine Klebeschicht sein, die den Zusammenhalt der laminaren Arzneiform bewirkt oder zumindest unterstützt. z. B. wenn die Haftung des wirkstoffhaltigen Polymerfilms zu sich selbst oder zu einer weiteren Zwischenschicht nicht ausreichend ist. Geeignete Klebeschichten können z. B. aus Dimethylpolysiloxan oder z. B. aus Butylacrylat- und Ethylhexylacrylat-Copolymeren bestehen. Weitere geeignete Klebeschichten leiten sich von Zusammensetzungen für Hauthaftkleber oder transdermale Pflaster ab (siehe z. B. EP-A 315 218, EP-A 617 972). EP-A 415 055 beschreibt beispielsweise als Klebeschicht geeignete Hauthaftkleber aus kationischen (Meth)acrylatcopolymeren, die mit einer organische Carbonsäure, z. B. Adipinsäure oder Laurinsäure, formuliert sind.

Eine gerollte laminare Arzneiform kann aus der wirkstoffhaltigen Polymerfolie, die noch eine Zwischen-

schicht und/oder eine Klebeschicht aufweisen kann z. B. in der Apotheke von Hand hergestellt werden. Dazu kann die Folie, die z. B. eine 50 x 50 cm bei einer Dicke von z. B. 0,2 mm messen kann, auf einer ebenen Oberfläche mit Hilfe von oben darüber geschobenen ebenen Platte unter leichtem Druck eingerollt werden, so daß eine 50 cm breite Rolle mit einem Durchmesser von z. B. 0,2 - 1 cm. Nun können z. B. 0,5 - 1 cm breite Stücke abgeschnitten werden.

Im industriellen Maßstab werden Aufrollverfahren in vielfältiger Weise bei der Herstellung und Konfektionierung von Folien benutzt. Auch bei der Fertigung von kleinen Kondensatoren werden Folien mit hoher Präzision in kleine Röllchen überführt. Solche bekannten Aufrollverfahren bzw. dazu geeignete Vorrichtungen können an die herzustellenden laminaren Arzneiformen angepaßt bzw. konstruiert werden, so daß der Einrollvorgang und das Schneiden der Rolle maschinell vorgenommen werden kann. In ähnlicher Weise können auch gefaltete laminare Arzneiformen manuell oder maschinell hergestellt werden.

Gegebenenfalls kann der Zusammenhalt der laminaren Arzneiform dadurch verbessert werden, daß das Schneiden in Portionen mit Hilfe eines heißen Drahtes oder Messers oder auch mit Hilfe eines Laserstrahls erfolgt, so daß das Polymer an den Schnittkanten leicht versintert wird. Falls eine Banderole vorgesehen ist kann diese ebenfalls manuell oder maschinell ausgebracht werden.

BEISPIELE

Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung.

Beispiel 1:

3 g (für Gramm bzw. Milligramm g oder mg) Theophyllin-Pulver werden in 30 g einer wäßrigen Kunststoffdispersion eingerührt. Die Kunststoffdispersion enthält 9 g eines Copolymerisates aus 65 Gewichts-% Methacrylat, 25 Gewichts-% Methylmethacrylat und 10 Gewichts-% Methacrylsäure. Zu der Mischung werden noch 0,45 g Triethylcitrat als Weichmacher und 12 g Wasser zugesetzt. Es wird noch 5 Minuten gerührt und die Mischung dann in einen mit Polyethylenfolie ausgekleideten Trog von 16 x 16 cm Oberfläche gegeben und bei 50° C bis zur vollständigen Verfilmung getrocknet, so daß ein Film von etwa 0,5 mm Dicke entsteht.

Aus dem Film werden Streifen von 2,5 cm Breite und 10 cm Länge geschnitten und darauf ein beidseitig mit Kleber beschichtete Schaumstoffolie von 1 mm Dicke gepreßt. Die verbundenen Filme werden nun unter leichtem Druck zu einem 2,5 cm breiten Röllchen von etwa 12 mm Durchmesser gerollt und zur Fixierung zuletzt noch mit einem einseitig beschichteten Tesafilm als Banderole umklebt.

Aus dem Röllchen schneidet man mit einem scharfen Messer Scheibchen von 6 mm Dicke ab, die in dieser Form als Retardarzneimittel eingenommen werden können. Ein Scheibchen enthält 72 mg Theophyllin und gibt den Wirkstoff in einem in vitro-Freigabetest nach USP (Paddle-Gerät) bei 100 Umdrehungen/Minute und 37° C in Phosphatpuffer, pH 7.5 nach 3 Stunden 10 %, nach 6 Stunden 58 % und nach 9 Stunden zu 85 % frei.

Beispiel 2:

Die analog nach Beispiel 1 hergestellte Suspension von 3 g Theophyllin und 30 g der dort angegebenen Kunststoffdispersionen, zusammen mit 0,45 Triethylcitrat als Weichmacher und 12 g Wasser als Verdünnungsmittel werden, wie dort, noch 5 Min. gerührt, dann jedoch mit einem Rakel mit einer Schlitzöffnung von 500 µm ausgezogen, so daß sich nach 5-stündigem Trocknen bei 50° C ein Film von etwa 200 µm Schichtdicke ergibt. Auf diesen Film wurde in einer Schicht von etwa 50 µm eine Klebelösung aus Dimethylpolysiloxan in Trichlorfluorethylen (Medical Adhesive Dow Corning 355) aufgetragen. Nach etwa 30 Min. bei Raumtemperatur ist die Kleberschicht aufgetrocknet, und der Film wird nun als Streifen von 2,5 cm Breite und etwa 30 cm Länge noch geschnitten. Nach dem Aufrollen werden mit einem scharfen Messer unter leichtem Druck ovale Scheibchen abgeschnitten, die in der Aufsicht die Form einer Ellipse mit den Durchmessern von 5 und 10 mm aufweisen. Die Scheibchendicke betrug 2,5 mm und enthielt 24,3 mg Wirkstoff pro Dosiseinheit. Im Freigabetest nach USP mit der Paddle-Methode bei 100 Upm und 37° C wird eine Wirkstoffabgabe von 9 % nach 1 Stunde in künstlichem Magensaft gefunden, nach Wechsel auf künstlichen Darmsaft (Phosphatpuffer pH 7,5) und weiteren 5 Stunden Rühren wurden 39 % des Wirkstoffs freigesetzt und nach 24 Stunden 83 %. Scheibchen von 5,0 mm Dicke enthielten 50 mg Wirkstoff und zeigten im gleichen Test nach 1 Stunde in künstlichem Magensaft 5 % und nach weiteren 5 Stunden 23 % bzw. nach 24 Stunden 60 % Wirkstoffabgabe in Phosphatpuffer pH 7,5. Die Filmrolle löste sich zuletzt weitgehend auf.

Beispiel 3:

600 mg Bisacodyl wurden in 12 g Wasser suspendiert, mit 30 g einer wäßrigen Dispersion von EUDRAGIT NE 30 D (enthalten 9 g Copolymer aus Ethylacrylat und Methylmethacrylat 2:1) vermischt. Daraus wurde durch Trocknen bei 50° C auf einer Fläche von 14 x 20 cm ein Film einer Dicke von 0,2 mm hergestellt. Daraus wurde ein Streifen von 14 cm Länge und 5 cm Breite geschnitten und in Lagen von je 12 mm (= L) wechselseitig gefaltet, bis eine Höhe von 2,5 mm (= H) erhalten wurde (s. das Faltprinzip in Figur 2). Die Filme haften ohne weiteren Kleberzusatz aufeinander. Die letzten 3 cm des Films wurden zum Abschluß um das Laminat

herum als Banderole geführt. Aus dem Laminat von insgesamt 5 cm Breite wurden nun Stücke von 1 cm Breite (= B) abgeschnitten, so daß sich die folgenden Maße für die Arzneiform ergaben: L = 12 mm, B = 10 mm und H = 2,5 mm. Die Gewichte der Laminatstückchen lagen zwischen 295 und 325 mg und enthielten je 20 mg Wirkstoff. Beim Freigabetest in künstlichem Magensaft im USP-Paddle-Gerät wurden nach 1 Stunde 18, nach 3 Stunden 29, nach 8 Stunden 40 und nach 24 Stunden über 80 % des Wirkstoffes freigesetzt.

Beispiel 4:

600 mg Phenylpropanolaminhydrochlorid wurden in 12 g Wasser gelöst und mit 30 g einer wäßrigen Dispersion, enthaltend 9 g Copolymer aus Ethylacrylat und Methylmethacrylat 2:1 vermischt. Ein bei 50° C getrockneter Filmstreifen von 15 cm Länge, 4 cm Breite und 0,2 mm Dicke wurde mit 2 ml Kleberlösung auf Basis von Dimethylpolysiloxan (Dow Medical Adhesive) bestrichen und nochmals längs unterteilt, so daß sich eine Filmbahn von 2 cm Breite und insgesamt 30 cm Länge ergab. Die Filme wurden hintereinander aufgerollt, so daß sich ein Durchmesser der Rolle von 9 mm ergab. Mit einem scharfen Messer wurden nun Scheiben von 4,3 bis 5 mm Dicke abgeschnitten, die ein Gewicht von 302 bis 316 mg aufwiesen und 19,0 bis 20,0 mg Wirkstoff enthielten. Der Wirkstoff wurde beim Freigabetest nach USP - wie in den obigen Beispielen beschrieben - kontinuierlich und innerhalb von 6 Stunden praktisch vollständig freigegeben.

Beispiel 5:

3 g Phenylpropanolaminhydrochlorid wurden in 12 g Wasser gelöst und auf ein Papiervlies von 18 x 18 cm Fläche und 0,1 mm Dicke aufgetragen. Das Papier saugt hierbei 9 g der Lösung entsprechend 2 g Phenylpropanolamin auf. Das Papier wurde 90 Min. bei 50° C getrocknet und mit Hilfe des in Beispiel 4 genannten Klebers auf eine Polyethylenfolie von 0,1 mm Dicke der gleichen Fläche aufgeklebt. Auf die wirkstoffhaltige Papierschicht wurde nochmals Kleber aufgetragen und dann diese Verbundfolie gerollt. Die Rolle von 5 cm Breite hat innen einen zylindrischen Hohlraum von 2 mm Durchmesser und ein Gesamtdurchmesser von 10 mm. Scheiben von 10 mm Dicke wurden ausgeschnitten und enthalten 80 mg Wirkstoff pro Dosiseinheit.

Beispiel 6:

150 g einer 30 %-igen Dispersion eines Copolymerisats aus 30 Gew.-% Ethylacrylat, 65 Gew.-% Methylmethacrylat und 5 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethylmethacrylat-Chlorid (EUDRAGIT® RS 30 D) werden mit einer Vormischung aus 9 g Triethylcitrat als Weichmacher und 3,5 g Polysorbat 80 als Stabilisator in 6,5 g Wasser versetzt und 5 min

gerührt. Nun wurden 3 g Polyvinylalkohol als feinkörniges Granulat langsam unter Rühren eingetragen und noch 3 h weiter gerührt. Die viscose Dispersion wurde durch ein Sieb mit 0,1 mm lichter Maschenweite passiert und in einem Filmziehgerät (Fa. Mathes, Typ LTF 142691) auf eine Polyethylen-Folie ([®]Hostaphan, Typ 931/8478, Fa. Renken GmbH) in einer Schichtdicke von 400 µm auf einer Fläche von ca. 20 x 20 cm aufgetragen, wozu etwa 30 ml Flüssigkeit verbraucht wurden. Nach dem Trocknen 30 min bei 80 °C entsteht ein klarer Film mit einer Schichtdicke von ca. 105 µm, der als Zwischenschicht mit wirkstoffhaltigen Filmen der Beispiele 2 und 4 verwendet werden kann.

Patentansprüche

1. Laminare Arzneiform mit kontrollierter Wirkstoffabgabe, bestehend aus gerollten oder gefalteten Schichten aus einer Polymerfolie (1), die einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält,

dadurch gekennzeichnet, daß

die äußere, den Verdauungssäften zugängliche Oberfläche der wirkstoffhaltigen Polymerfolie im gerollten oder gefalteten Zustand höchstens 25 % ihrer gesamten Oberfläche beträgt und die gerollten oder gefalteten Schichten so aneinander haften, daß die laminare Arzneiform im Freigabetest nach USP 23, Methode A, Apparatus 2 bei 37 °C und 50 Upm in künstlichem Magensaft ihre gerollte oder gefaltete Form über mindestens eine Stunde beibehält und mindestens 30 % des enthaltenen Wirkstoffs im gerollten oder gefalteten Zustand freigesetzt werden.
2. Laminare Arzneiform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich zur wirkstoffhaltigen Polymerfolie (1) eine Klebeschicht (2) und/oder eine Zwischenschicht (3) enthalten ist.
3. Laminare Arzneiform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie von einer Banderole umhüllt ist.
4. Laminare Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Polymerfolie (1) aus einem (Meth)acrylat-Copolymer, aus Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropyl-methylcellulosephthalat, Carboxymethylcellulose, Polyvinylacetatphthalat, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinylalkohol, gemischte Polyvinylalkohol-, Polyvinylacetatverbindungen, gegebenenfalls mit Zusätzen von Weichmachern oder Bindemitteln besteht.
5. Laminare Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Polymerfolie aus Cellulose,

Stärke, Gelatine, Kollagen, Casein und Derivate, besteht.

6. Laminare Arzneiform nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Klebeschicht Dimethylpolysiloxan, ein Acrylatklebstoff oder ein Klebstoff auf Basis von Naturstoffen verwendet wird.
7. Verfahren zur Herstellung einer laminaren Arzneiform nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Polymerfolie und ggf. die Zwischen- und/oder Klebeschichten gerollt oder gefaltet werden und die Schnittflächen und Enden jeweils durch heißes Schneiden versintert werden.

Fig. 1

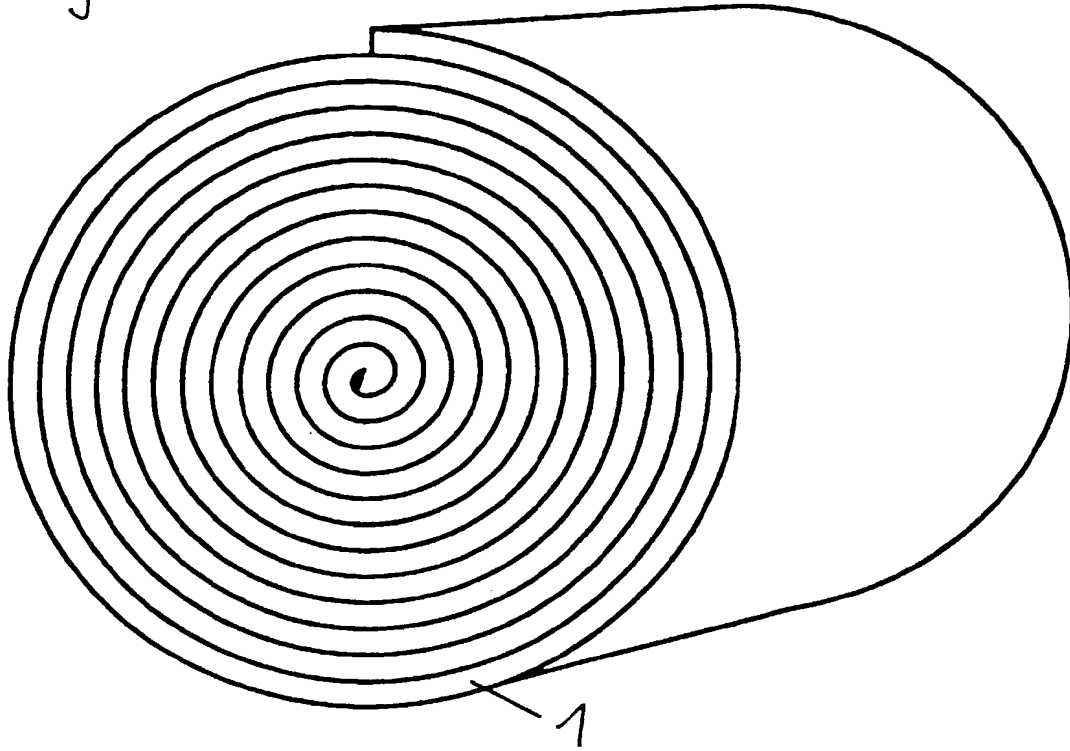
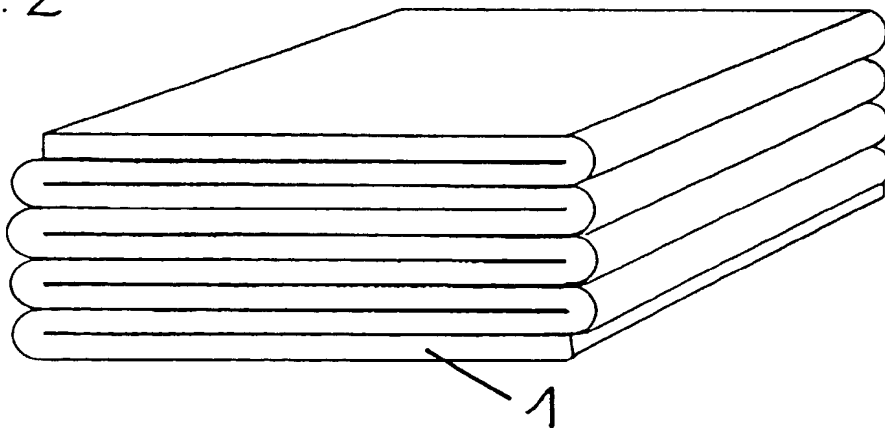
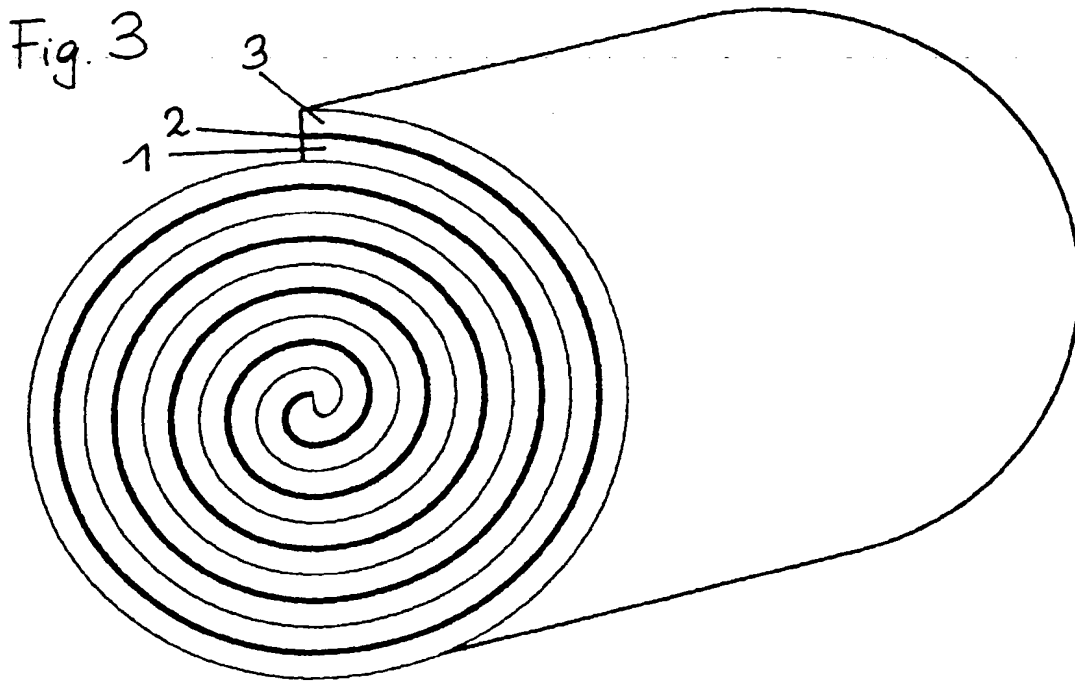
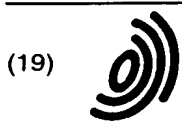


Fig. 2





THIS PAGE BLANK (USPTO)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 872 234 A3

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(88) Veröffentlichungstag A3:
24.01.2001 Patentblatt 2001/04

(51) Int. Cl.⁷: **A61K 9/70**

(43) Veröffentlichungstag A2:
21.10.1998 Patentblatt 1998/43

(21) Anmeldenummer: **98106347.2**

(22) Anmeldetag: **07.04.1998**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(71) Anmelder: **Röhm GmbH**
64293 Darmstadt (DE)

(72) Erfinder:
• **Lehmann, Klaus, Dr.**
64380 Rossdorf (DE)
• **Petereit, Hans-Ulrich**
64291 Darmstadt (DE)

(30) Priorität: **16.04.1997 DE 19715794**

(54) **Laminare Arzneiform**

(57) Die Erfindung betrifft eine Laminare Arzneiform mit kontrollierter Wirkstoffabgabe, bestehend aus gerollten oder gefalteten Schichten aus einer Polymerfolie (1), die einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält, dadurch gekennzeichnet, daß die äußere, den Verdauungssäften zugängliche Oberfläche der wirkstoffhaltigen Polymerfolie im gerollten oder gefalteten Zustand höchstens 25 % ihrer gesamten Oberfläche beträgt und die gerollten oder gefalteten Schichten so aneinander haften, daß die laminare Arzneiform im Freigabetest nach USP 23, Methode A, Apparat 2 bei 37 °C und 50 Upm in künstlichem Magensaft ihre gerollte oder gefaltete Form über mindestens eine Stunde beibehält und mindestens 30 % des enthaltenen Wirkstoffs im gerollten oder gefalteten Zustand freigesetzt werden.

EP 0 872 234 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 98 10 6347

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
X	US 3 625 214 A (HIGUCHI TAKERU) 7. Dezember 1971 (1971-12-07) * Spalte 1, Zeile 32 - Spalte 1, Zeile 43 * * Spalte 2, Zeile 24 - Spalte 2, Zeile 36 * * Spalte 3, Zeile 43 - Spalte 3, Zeile 60 * * Abbildungen 1-7 *	1-7	A61K9/70
X	DE 26 56 387 A (HOFFMANN LA ROCHE) 30. Juni 1977 (1977-06-30) * Seite 32, Zeile 7 - Seite 32, Zeile 13 * * Seite 35, Zeile 9 - Seite 35, Zeile 20 * * Seite 53, Zeile 38 - Seite 54, Zeile 4 * * Seite 57, Zeile 21 - Seite 57, Zeile 28 * * Seite 72, Zeile 24 - Seite 73, Zeile 31 *	1-7	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			A61K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Forschungsort MÜNCHEN		Abschlußdatum der Recherche 9. November 2000	Prüfer Borst, M
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zeitschriftenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument</p> <p>..... & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, Übernehmendes Dokument</p>			

EPO FORM 1503 03.92 (P/C/C6)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 98 10 6347

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Daten des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

09-11-2000

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 3625214	A	07-12-1971	KEINE	
DE 2656387	A	30-06-1977	US 4029758 A	14-06-1977
			US 4029757 A	14-06-1977
			US 4031200 A	21-06-1977
			AT 365449 B	11-01-1982
			AT 923976 A	15-06-1981
			CA 1085295 A	09-09-1980
			CH 624846 A	31-08-1981
			DK 562276 A,B,	16-06-1977
			FI 763597 A,B,	16-06-1977
			FR 2335206 A	15-07-1977
			GB 1561100 A	13-02-1980
			GR 81307 A	11-12-1984
			IL 51096 A	16-09-1980
			JP 1395182 C	11-08-1987
			JP 52076419 A	27-06-1977
			JP 62000125 B	06-01-1987
			LU 76378 A	18-01-1978
			MC 1117 A	12-08-1977
			NL 7613922 A,B,	17-06-1977
			NO 764242 A,B,	16-06-1977
			NZ 182871 A	25-10-1979
			PH 14489 A	07-08-1981
			PT 65960 A,B	01-01-1977
			SE 438597 B	29-04-1985
			SE 7614123 A	25-08-1977
			US 4072551 A	07-02-1978
			US 4126502 A	21-11-1978
			ZA 7607136 A	26-10-1977
			PH 13712 A	09-09-1980
			US 4126503 A	21-11-1978
			AU 2051976 A	22-06-1978
			ES 454207 A	16-03-1978
			PH 13423 A	23-04-1980
			US 4083741 A	11-04-1978
			PH 16921 A	12-04-1984
			PH 12959 A	19-10-1979
			US 4307555 A	29-12-1981
			US 4349531 A	14-09-1982
			PH 13426 A	23-04-1980
			US 4165998 A	28-08-1979
			PH 17318 A	20-07-1984
			US 4069084 A	17-01-1978
			PH 12825 A	31-08-1979
			US 4069086 A	17-01-1978

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 98 10 6347

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Daten des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

09-11-2000

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 2656387 A		AU 514195 B	29-01-1981
		BE 849377 A	14-06-1977
		CA 1087974 A	21-10-1980
		PH 13279 A	27-02-1980
		PH 16400 A	22-09-1983
		US 4128445 A	05-12-1978

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82